

MUCOSA ADHERENT PREPARATION

Patent number: JP62022713
Publication date: 1987-01-30
Inventor: TAKASUGI MASUMITSU; MIYASAKA HIROYASU; ITO
TOSHIO; KIKUCHI TAKASHI; TASHIRO KOTARO
Applicant: NICHIBAN KK;; TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD
Classification:
- international: A61K9/70
- european:
Application number: JP19850160157 19850722
Priority number(s): JP19850160157 19850722

Abstract of JP62022713

PURPOSE:The titled preparation having improved adhesivity to the mucosa, consisting of a slightly water-soluble nonadherent layer and an adherent layer obtained by adding a drug to an adherent component containing a high polymer compound of a polyacrylic acid and a specific polyethylene glycol in a specific ratio. **CONSTITUTION:**A mucosa adherent preparation having improved adhesivity to the mucosa, capable of adhering for a long period, of releasing successively a drug, consisting of (a) a nonadherent, slightly water-soluble layer obtained by making a cellulose ether with an organic acid into slightly soluble and (b) an adherent layer obtained by adding one or more drugs selected from drugs absorbable in the mucosa and external preparations to an adherent composition comprising 97-30wt% high polymer compound of a polyacrylic acid or its salt and 3-70wt% polyethylene glycol having 1,500-4,800,000 number-average molecular weight.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-22713

⑥ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)1月30日

A 61 K 9/70

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 粘膜付着製剤

⑮ 特 願 昭60-160157

⑯ 出 願 昭60(1985)7月22日

| | | | |
|---------|------------|-------|-------------------|
| ⑰ 発 明 者 | 高 杉 | 益 充 | 徳島市庄町1丁目78 |
| ⑰ 発 明 者 | 宮 坂 | 宏 保 | 田無市谷戸町1丁目18番6号 |
| ⑰ 発 明 者 | 伊 藤 | 俊 男 | 東京都練馬区関町2丁目25番9号 |
| ⑰ 発 明 者 | 菊 地 | 孝 志 | 埼玉県比企郡小川町東小川5-8-6 |
| ⑰ 発 明 者 | 田 代 | 小 太 郎 | 小金井市貫井南町5-11-15 |
| ⑰ 出 願 人 | ニチバン株式会社 | | 東京都千代田区九段南2丁目2番4号 |
| ⑰ 出 願 人 | 大鵬薬品工業株式会社 | | 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 |
| ⑰ 代 理 人 | 弁理士 井坂 賢夫 | | |

明 細 書

産業上の利用分野

1. 発明の名称

粘膜付着製剤

2. 特許請求の範囲

(1) (イ) 非粘着性で水に難溶性の層と、

(ロ) ポリアクリル酸もしくは、その塩から

なる高分子化合物97～30重量%、お

よび分子量1,500ないし4,80

0,000の範囲のポリエチレングリ

コール3～70重量%からなる粘着性成

分に薬剤を含有させてなる粘着層

とからなる粘膜付着製剤。

(2) 非粘着層(イ)が薬学的に許容されるセル
ロースエーテルを有機酸で難溶化したものであ
る特許請求の範囲第1項に記載の粘膜付着製
剤。

(3) 薬剤が粘膜吸収性薬剤及び外用薬剤の1種又
は2種以上である特許請求の範囲第1項または
第2項に記載の粘膜付着製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は粘膜に適用される粘膜付着製剤に関す
るものであり、さらに詳しくいえば、本発明は薬
剤を保持する粘着層と薬剤を保持しない非粘着層
とからなる粘膜付着製剤に関するものである。

従来技術

患部が粘膜である場合には、薬剤を粘膜に投与
することは当然であるが、そのほかにも薬剤を粘
膜に投与する場合がある。その例を示せば、次の
とおりである。

- (1) 粘膜部位は比較的高い経皮吸収性を有する。
- (2) 経口投与では薬剤が消化器官を経由するから、薬剤によっては、分解や副作用の問題を起すことがある。このような問題を回避するために薬剤の粘膜投与が実行される。

発明が解決しようとする問題点

上記のように、薬剤の新しい投与経路として、
粘膜から薬剤を吸収させることを狙った製剤が近
年注目されている。

特に口腔粘膜からの経皮吸収については、ト

ローチ剤、バツカル剤、舌下錠、液剤、軟膏等が知られているが、トローチ剤、バツカル剤及び舌下錠は、口腔内に異物感を与えるので、患者はこれを噛み砕いて飲み込んでしまう場合が多く、また液剤や軟膏等は唾液により容易に投与薬剤が流れてしまったり、飲み込まれてしまう量が経皮吸収される量より多いことがあり、製剤としては必ずしも適当でない。

近年、水溶性高分子物質からなる口腔粘膜付着型の徐放製剤が提案されている。この種の徐放製剤では、それを構成する粘着層は、口腔内、鼻腔内、膈内等の体腔内粘膜の水分によって湿润することによって粘膜に付着し、そして徐放製剤に保持される薬剤は、粘膜の経皮吸収性により、患部、若しくは全身に供給される。

このような徐放製剤は、従来品と比べて滞留性においては改善されているが、初期粘着性が弱くて装着が難しいため、装着に失敗することが多々見られたり、2～3時間で唾液に溶解してしまう欠点を有していた。本発明は上記の欠点のない

3

の、およびその他必要な薬学的に許容される公知の賦形剤、結合剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、滑剤等の添加剤からなる。

セルロースエーテル

セルロースエーテルとしては、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。上記のセルロースエーテルの中では、溶解性ならびに有機酸によって難溶性化する操作の簡便さの点から2%水溶液の粘度が15～8,000 cpsのメチルセルロースが好ましい。

有機酸

有機酸としては、クエン酸、酒石酸、タンニン酸等が挙げられるが、セルロースエーテルを難溶性化する操作の簡便さの点からみて、タンニン酸が好ましい。

粘膜付着製剤すなわち粘膜に対する付着性が良好で、長時間の付着が可能であり、薬剤を持続的に放出できる粘膜付着製剤を提供しようとするものである。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、上記の欠点を改善すべく研究した結果、

(イ) 非粘着性で水に難溶性の層と、

(ロ) ポリアクリル酸もしくは、その塩からなる高分子化合物97～30重量%、および1,500ないし4,800,000の範囲のポリエチレングリコール3～70重量%からなる粘着性成分に薬剤を含有させてなる粘着層とからなる粘膜付着製剤により上記の問題点を解決できることを知り、本発明に到達した。

本発明の構成要素について以下に詳説する。

(非粘着層)

非粘着層を形成する非粘着性成分は、セルロースエーテルの1種又は2種以上を有機酸の1種又は2種以上で難溶性化した薬学的に許容されるも

4

セルロースエーテルと有機酸との割合

これらのセルロースエーテルと有機酸との割合は、重量比で100:0.2～20であって、実用的な難溶性の程度からみて、100:0.5～10の範囲が好ましい。

難溶性の程度は、セルロースエーテルの種類、並びに有機酸の種類と割合によって自由に調整できる。

(粘着層)

粘着層は、粘着性成分と薬剤から形成される。

粘着性成分

粘着性成分としては、ポリアクリル酸又はその塩からなる高分子化合物97～30重量%に、ポリエチレングリコール(数平均分子量は1,500～4,800,000)を3～70重量%添加して構成する。ポリエチレングリコールの配合割合が3重量%未満であると、遅延溶解性が不十分となり、また、その配合割合が70重量%を超過すると粘着性が不十分となるので、いずれも好ま

しくない。粘着強度並びに遅延溶解性の点からみて、カルボキシビニルポリマーにポリエチレングリコール（数平均分子量は10,000～40,000）を5～60重量%添加することが好ましい。

粘着性強度並びに遅延溶解性の程度は、ポリエチレングリコールの分子量および添加量によって自由に調整できる。

他の成分

粘着性成分には、必要に応じて他の成分として薬学的に許容される公知の賦形剤、結合剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、滑剤等を配合しても良い。

薬 剤

薬剤は、粘着層に均一に分散して含有されることが望ましい。

使用される薬剤としては、局所的疾患治療処置薬、又は予防薬、あるいは粘膜から経皮吸収されることが期待される全身薬が挙げられる。その例として、消炎ステロイド剤、非ステロイド系消炎鎮痛剤、局所麻酔剤、血管拡張剤、血管収縮剤、

7

単発打錠機を使用して、常温で1～8 t o n / 10 mm φの圧力で打錠することができる。

本発明の粘膜付着製剤は、打錠法のほか、コーティング法あるいはキャストリング法によっても製剤化することができる。

実 施 例

以下に実施例を示して本発明を説明する。

参考例

カルボキシビニルポリマー〔カーボポール941[®]、ビー・エフ・グッドリッチケミカル社（B. F. Goodrich Chemical Corporation）製〕100重量部に各分子量のポリエチレングリコール（PEGと略記する）を混合し、粘着層基剤用混合粉末を得る。混合粉末100 mgを約1.5 トンの力で圧縮して、直径10 mmの単層錠剤を作り、水100 mlに沈めて溶解（吸水して完全に透明なゲル状になる）時間を観察した。その結果は第1表に示すとおりである。

9

ベータ遮断剤、カルシウム拮抗剤、交感神経作用剤、利尿剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、口内殺菌薬などが挙げられる。

また、粘膜付着製剤における薬剤の好ましい量及び濃度は、粘膜付着製剤の寸法、薬剤の種類及び効力、粘膜付着製剤の放出特性、粘膜付着製剤の使用時間等に応じて変化する。

（製剤の形態）

粘膜付着製剤の厚さおよび形状については制限がないが、非粘着層の厚さは約0.1～2.0 mm、粘着層の厚さは約0.1～2.0 mmであって、直径が3.0～20.0 mmの平板状円形が好ましく、特に口腔粘膜付着製剤の場合には非粘着層の厚さが約0.15～1.0 mm、粘着層の厚さは約0.15～1.0 mmで、直径10 mm以下の平板状円形が好ましい。

（製剤方法）

本発明の粘膜付着製剤は、種々の方法によって製剤することができるが、最も望ましい製剤方法は打錠法である。打錠法の条件の1例を示せば、

8

第1表（その1）

| | | | |
|-----------------|-----|-------|-----------|
| 使用した P E G の分子量 | | 4 0 0 | 1 , 5 0 0 |
| P E G の使用量（重量部） | 0 | 2 0 | 2 0 |
| 溶解時間（時間） | 約 3 | 3 | 4 |

第1表（その2）

| | | |
|-----------------|-----------|-------------|
| 使用した P E G の分子量 | 4 , 0 0 0 | 2 0 , 0 0 0 |
| P E G の使用量（重量部） | 2 0 | 2 0 |
| 溶解時間（時間） | 5 | 2 4 以上 |

実施例 1

粘着層基剤としてカルボキシビニルポリマー（カーボポール941[®]）50重量部とポリエチレングリコール（分子量は20,000）50重量部を採り、薬剤としてデキサメタゾン0.

0.312重量部を混合して粘着層用粉末を得た。

非粘着層基剤としては、メチルセルロース(15cps)10重量%水溶液10重量部に対してタンニン酸の5重量%水溶液2重量部を混合し、かきまぜながら80℃で15分間熱処理後、室温まで冷却した後にアセトンによって固体を析出させ、その固体をヘキサンで洗浄した後に乾燥することによって非粘着層用粉末を得た。

粘着層用粉末80mgを下層とし、非粘着層用粉末80mgを上層として、多層打錠機を用いて約1.5トンの力で圧縮成形して直径10mmの2層錠剤を得た。

実施例2

粘着層基剤として、カルボキシビニルポリマー(カーボポール934[®])10重量部と、ポリエチレングリコール(分子量は270,000)1重量部を採り、薬剤としてトリアムシノロンアセトニドを0.0343重量部混合し、粘着層粉末を得た。

11

は、薬学的に許容されるセルロースエーテルを有機酸で難溶性化した物質を非粘着層とし、ポリアクリル酸もしくは、その塩からなる高分子物質にポリエチレングリコールを添加することによって粘膜へ付着後に一部が粘膜の水分に対して遅延溶解性を有する粘着層からなるため、粘膜に対する付着性が良好で、被着面と反対の粘膜に移行することがなく、長時間の付着が可能であるととも、異物感を与えない粘膜付着製剤である。

出願人 ニチバン株式会社

ほか1名

代理人 弁理士 井坂寛夫

非粘着層基剤としては、メチルセルロース(15cps)10重量%の水溶液10重量部に対してタンニン酸5重量%の水溶液1重量部を混合し、かきまぜながら80℃で30分間熱処理後、室温まで冷却した後にアセトンを添加して固体を析出させ、その固体をヘキサンで洗浄した後に乾燥して非粘着層粉末を得た。これらの粉末を使用して実施例1と同様に2層錠剤を得た。

評価

実施例1および2の粘膜付着製剤について各20名のパネラーを用い、口腔粘膜への貼付試験を実施した。

指先を軽く濡らし、粘膜付着製剤の非粘着層を付着させ、口腔粘膜局所へ軽く圧して装着するように投与した。

いずれも投与失敗は見られず、いずれも5時間以上にわたってはがれることなく溶解し、消滅した。

発明の効果

以上のとおり本発明で提供される粘膜付着製剤

12